

**This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- **BLACK BORDERS**
- **TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- **FADED TEXT**
- **ILLEGIBLE TEXT**
- **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- **COLORED PHOTOS**
- **BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS**
- **GRAY SCALE DOCUMENTS**

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A) 昭60-197686

⑬ Int. Cl.⁴ 識別記号 庁内整理番号 ⑭ 公開 昭和60年(1985)10月7日
 C 07 D 471/04 1 1 4 6664-4C
 // A 61 K 31/435 ADZ 6664-4C
 審査請求 未請求 発明の数 1 (全6頁)

⑯ 発明の名称 1, 8-ナフチリジン誘導体

⑰ 特 願 昭59-53159

⑱ 出 願 昭59(1984)3月19日

⑲ 発 明 者 早 川 勇 夫 東京都江戸川区北葛西1丁目16番13号 第一製薬中央研究
所内⑲ 発 明 者 今 村 正 純 東京都江戸川区北葛西1丁目16番13号 第一製薬中央研究
所内⑲ 発 明 者 金 谷 直 明 東京都江戸川区北葛西1丁目16番13号 第一製薬中央研究
所内

⑳ 出 願 人 第一製薬株式会社 東京都中央区日本橋3丁目14番10号

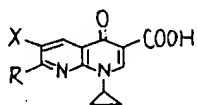
明 細 書

1. 発明の名称

1, 8-ナフチリジン誘導体

2. 特許請求の範囲

一般式

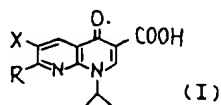


(式中Rは置換基を有することもある環状アミノ基を意味する。但し、8-置換-1-ピペラジニル基を除く。Xはハロゲン原子を意味する。)

で表わされる化合物

3. 発明の詳細な説明

本発明は、新規かつ極めて優れた抗菌活性を有する一般式(I)



(式中Rは置換基を有することもある環状アミノ基を意味する。但し、8-置換-1-ピペラジニル基を除く。Xはハロゲン原子を意味する。)

で表わされる1, 8-ナフチリジン誘導体及びその薬理学的に許容される塩に関する。

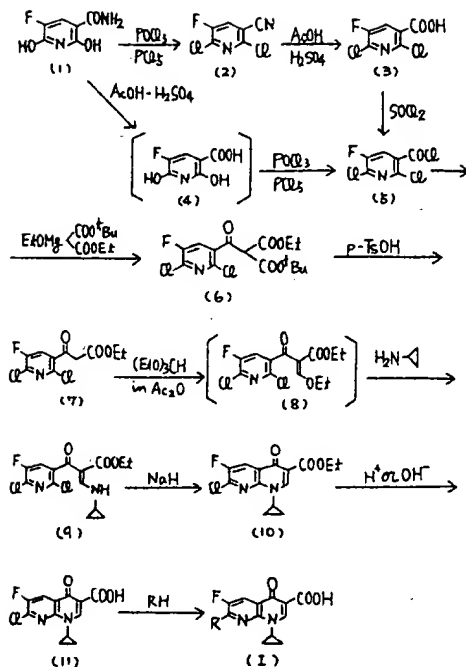
ここで環状アミノ基の具体例としては、1-ピペラジニル、4-アルキル-1-ピペラジニル、8-ヒドロキシ-1-ピペラジニル、3-アミノ-1-ピペラジニル、1-ホモピペラジニル等を挙げるができる。

薬理学的に許容される塩の例としては、塩酸、硫酸、メタンスルホン酸の如き無機酸、もしくは有機酸との塩又はカルボン酸のナトリウム塩やカリウム塩、カルシウム塩の如きアルカリ金属もしくはアルカリ土類金属の塩が挙げられる。

本発明の1, 8-ナフチリジン誘導体は対応するキノリン誘導体と比較し有意に高い脂溶性を示し、良好な経口吸収が期待できる。

本発明化合物の合成法の例を反応式で示す。

特開昭60-197686(2)



公知化合物である 2,6-ジヒドロキシ-8-フルオロピリジン-5-カルボン酸アミド(1)を

硫酸-酢酸で加水分解して得られるカルボン酸(4)を単離、精製することなく、オキシ塩化リン-五塩リンで処理すると、2,6-ジクロル-8-フルオロピリジン-5-カルボン酸クロリド(5)を得る。又、酸クロリド(5)は、公知の2,6-ジクロル-8-フルオロピリジン-5-カルボニトリル(2)を加水分解して対応するカルボン酸(3)とし、次いでチオニルクロライドとベンゼン中還流することによっても得ることができる。酸クロリド(5)をマグネシウムエトキシドとマロン酸エチル第三級ブチルから合成したエトキシマグネシウムマロン酸エチル第三級ブチルに加え、2,6-ジクロル-8-フルオロニコチン酸エチル第三級ブチル(8)を得、これを触媒量のp-トルエンスルホン酸と8~5時間ベンゼン中で還流すると2,6-ジクロル-8-フルオロニコチン酸エチル第三級ブチル(7) (ケト、エノールの混合物)を与える。これをオルトギ酸エチルと無水酢酸中で反応させて、8-エトキシ-2-(2,6-ジクロル-8-フルオロニ

コチニル)アクリル酸エチルエステル(8)とした後単離、精製することなく、ジクロルメタンに溶解し、室温下シクロプロピルアミンを加えると対応する8-シクロプロピルアミノ体(9)となる。これを無水ジオキサランに溶解し、水酸化ナトリウムを加え5~30分還流し、シリカゲルクロマトグラフィーで精製し、原料化合物の7-クロル-1-シクロプロピル-8-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-1,8-ナフタリジン-8-カルボン酸エチルエステル(10)を得る。この化合物(10)を酸又はアルカリ性の条件で加水分解して対応するカルボン酸(11)とした後環状アミンと反応させ、目的化合物(1)に誘導することができる。

次に本発明化合物の抗菌活性を示す。なお、試験方法は日本化学療法学会指定の方法に準じた。

表：最小発育阻止濃度(MIC)($\mu\text{g}/\text{ml}$)

| | 株1 | 株2 | 株3 | 株4 | 株5 | 株6 |
|-----------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| S. コリ, NIHJ | ≤ 0.05 | ≤ 0.05 | ≤ 0.05 | ≤ 0.05 | ≤ 0.05 | ≤ 0.05 |
| Sh. フルキシネリ, 2a5508 | ≤ 0.05 | ≤ 0.05 | ≤ 0.05 | ≤ 0.05 | ≤ 0.05 | 0.10 |
| Pr. フルガリス, 8167 | ≤ 0.05 | ≤ 0.05 | ≤ 0.05 | ≤ 0.05 | ≤ 0.05 | 0.10 |
| Pr. ミラピリス, 1287 | ≤ 0.05 | ≤ 0.05 | ≤ 0.05 | ≤ 0.05 | 0.10 | 0.20 |
| SeT. マルセセンズ, 13001 | ≤ 0.05 | ≤ 0.05 | 0.10 | ≤ 0.05 | 0.10 | 0.20 |
| Pa. エルギノーザ, 2068 | 0.10 | ≤ 0.05 | 0.39 | 0.39 | 0.20 | 0.78 |
| Pa. エルギノーザ, 2128 | 0.10 | ≤ 0.05 | 0.39 | 0.20 | 0.10 | 0.39 |
| Pa. エルギノーザ, 2131 | 0.10 | 0.10 | 0.78 | 0.39 | 0.20 | 0.78 |
| Pa. セバシア, ID1840 | 2.18 | 0.39 | 0.39 | 1.56 | 0.78 | 0.78 |
| Pa. マルトフィリア, ID1275 | 0.78 | 0.39 | 0.39 | 0.39 | 1.56 | 0.39 |
| S. アウレウス, Seith | 0.39 | 0.10 | ≤ 0.05 | 0.20 | 0.39 | 0.39 |
| S. エピデルミデリス, 56556 | 0.39 | 0.10 | 0.10 | 0.39 | 0.39 | 0.39 |
| Str. ビオゲネス, G-86 | 6.25 | 0.78 | 1.56 | 6.25 | 12.5 | 6.25 |
| Str. フェカリス, ATCC19488 | 1.56 | 0.39 | 0.39 | 3.18 | 6.25 | 6.25 |

- 株1 実施例(1)の化合物
- 株2 実施例(2)の化合物
- 株3 実施例(3)の化合物
- 株4 実施例(4)の化合物
- 株5 実施例(5)の化合物
- 株6 実施例(6)の化合物

次に参考例および実施例により本発明化合物を説明する。

参考例

- (1) 2,6-ジクロロ-8-フルオロピリジン-5-カルボニトリル(2) 1.2 g を酢酸 6.0 ml, 水 5.8 ml, 濃硫酸 5.8 ml の混液に加え, 1 時間還流する。反応後, 水 200 ml を加え, 酢酸エチル 150 ml で 3 回抽出し, 抽出液を飽和食塩水 100 ml で洗浄後, 芒硝乾燥し, 溶媒を留去し, 2,6-ジクロロ-8-フルオロピリジン-5-カルボン酸(3) 0.8 g を結晶性粉末として得る。

NMR: δ CDCl₃
ppm

8.10 (1H, d, J=8.0 Hz, aromatic H)

9.92 (1H, b.s., -COOH)

- (2) このカルボン酸(3) 0.9 g に塩化チオニル 5 ml, ベンゼン 60 ml を加え, 1 時間還流する。冷後, 溶媒を留去して得られた残渣にベンゼンを加え攪拌した後, 上澄のベンゼンを除く操作を 2 回繰返し, 酸クロライド(5) を油状物として

留去し, 残渣に氷水 10 ml を加え, 炭酸水素ナトリウムを加えて中和し, 大瓶のクロロホルムで抽出する。芒硝乾燥後, 溶媒を留去して得られる残渣を単離精製することなく, オキシ塩化リン 5 ml-五塩化リン 1 g の混合物に加え, 3 時間還流し, 冷後, 溶媒を減圧留去する。得られた残渣にベンゼン 20 ml を加えて攪拌し, 上澄のベンゼンを除く操作を 3 回繰返し, 2,6-ジクロロ-8-フルオロピリジン-5-カルボン酸クロライド(5) 2.2 g を得る。

- (4) 2,6-ジクロロ-5-フルオロニコチン^{ノイ}ルマロン酸エチル第三級ブチル(6) 3.4 g に p-トルエンスルホン酸 150 mg, 脱水ベンゼン 100 ml を加えて 3 時間還流後, 溶媒を減圧留去し, 残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (50 g) を用いて精製し, ベンゼン溶出物として 2,6-ジクロロ-5-フルオロニコチン^{ノイ}ルマロン酸エチルエステル(7) 2.8 g を得る。

NMR: δ CDCl₃
ppm

1.85 (3H, t, J=7 Hz, -CH₂CH₃)

得る。これをエーテル 20 ml に溶解し, マロン酸エチル第三級ブチル 8.67 g, マグネシウムエトキシド 2.2 g をエーテル 40 ml 中で 1 時間還流した後, 室温に戻して得られる溶液中に徐々に滴下する。滴下後 15 分間還流し, 再び室温に戻し, 水を加え, 硫酸で pH < 4 とした後エーテルと分配, さらに水層をエーテル 100 ml で 3 回抽出する。エーテル抽出液を合わせ, 飽和食塩水で洗った後芒硝で脱水し, エーテルを留去すると 2,6-ジクロロ-5-フルオロニコチン^{ノイ}ルマロン酸エチル第三級ブチル(6) 3.4 g を油状物として得る。

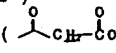
NMR: δ CDCl₃
ppm

1.48, 1.58 (第三級ブチルが 2 種類)

7.49 (1H, d, ピリジン核 H)

- (3) 2,6-ジヒドロキシ-8-フルオロピリジン-5-カルボン酸アミド(1) 0.1 g (又は; 2,6-ジヒドロキシ-5-フルオロニコチン酸アミド) を酢酸 10 ml, 水 1 ml, 硫酸 4 ml の混液に加え, 一昼夜還流する。冷後, 溶媒を減圧

4.28 (2H, q, J=7 Hz, -CH₂CH₃)

4.08 & 5.80 (エノール体) 2H ()

7.78 (1H, d, J=8 Hz, ピリジン H)

- (5) この β -ケトエステル体(7) 2.2 g にオルトギ酸エチル 1.3 g, 無水酢酸 40 ml を加え 15 分加熱還流した後, 溶媒を減圧留去し, 得られた粗製のエトキシメチレン(8) を単離精製することなく, ジクロルメタン 30 ml を加え, 氷冷下攪拌しつつシクロプロピルアミン 500 mg のジクロルメタン溶液 5 ml を滴下する。室温に戻し 20 分攪拌し, 溶媒を留去し, 得られた残渣をシリカゲル 20 のクロマトを用いて精製し, 8%-酢酸エチル/ベンゼン溶出物として 8-シクロプロピルアミノ-2-(2,6-ジクロロ-5-フルオロニコチン^{ノイ}ル)アクリル酸エチルエステル(9) 1.3 g を得る。

NMR: δ CDCl₃
ppm

0.8~1.0 (4H, m, N- )

1.06 (3H, t, J=7 Hz, -CH₂CH₃)

8.00 (1H, s, N- )

4.02 (2H, q, J=7Hz, -CH₂CH₃)

8.21 (1H, d, J=13Hz, ビリジンH)

(6) この化合物(9) 6.90gを水酸化ナトリウム1.05g (50% oil dispersion)のジオキサン懸濁液20mlに加え、10分間回流すると、反応液は赤色に着色する。室温に戻し、氷水50ml中に注ぎ、希塩酸性(pH<3)としクロロホルム50×3mlで抽出、芒硝乾燥後溶媒を留去し、残渣をシリカゲル10gのカラムで精製し、クロロホルム溶出物として7-クロル-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸エチルエステル(10)を得、エタノールから再結晶すると無色針状品(融点175~176.5℃)の0.270gを得ることができる。

NMR δ CDCl₃
ppm
0.9~1.4 (4H, m, N-CH₂CH₃)
1.40 (3H, t, J=7Hz, -CH₂CH₃)
3.64 (1H, d, N-CH₂CH₃)
4.40 (2H, q, J=7Hz, -CH₂CH₃)

計算値 C 50.19, H 2.98, N 9.75

分析値 C 50.13, H 3.18, N 9.50

実施例1

7-クロル-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸(11) 1.00gに無水ピペラジン1.50g、ビリジン8mlを加えて60℃で30分、加熱攪拌する。反応後溶媒を減圧留去し、残渣にエタノールを加えて結晶化し、結晶を濾取、エタノールで洗浄する。結晶を乾燥後、エタノール-アンモニア水混液に溶解し、活性炭1.00gを加えて濾過し、濾液を濃縮し、析出物を濾取、乾燥し、1-シクロプロピル-6-フルオロ-7-(1-ピペラジニル)-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸(12) 9.5g (融点251~256℃(分解))を得る。

NMR δ DMSO-d₆
ppm
1.0~1.8 (4H, m, N-CH₂CH₃)

8.42 (1H, d, J=8Hz, Arona C₈-H)8.64 (1H, s, C₂-H)元素分析値 C₁₄H₁₂ClFNO₃として

計算値 C 54.12, H 3.89, N 9.01

分析値 C 54.31, H 3.87, N 9.00

(7) このエステル(8) 3.50gを酢酸-塩酸(1:1) 20mlの混液に加え1.5時間回流する。反応後溶媒を減圧濃縮(5~10ml)し、水20mlを加え析出物を濾取し、水、エタノール、エーテルで順次洗浄し、エタノールから再結晶し、融点228~224℃を示す7-クロル-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸(10) 2.40gを得る。

NMR δ CDCl₃
ppm
1.0~1.4 (4H, m, N-CH₂CH₃)
3.8~3.95 (1H, m, N-CH₂CH₃)
8.48 (1H, d, J=8Hz, C₈-H)
8.96 (1H, s, C₂-H)

元素分析値 C₁₄H₁₀FClN₂O₃・½H₂Oとして

2.8~3.0 (4H, m, N-CH₂CH₃)
3.6~3.8 (1H, m, N-CH₂CH₃)
3.7~3.9 (4H, m, N-CH₂CH₃)
8.06 (1H, d, J=14Hz, Ar. C₈-H)
8.62 (1H, s, C₂-H)

元素分析値 C₁₆H₁₄F₂N₂O₃として

計算値 C 57.82, H 5.15, N 16.86

分析値 C 57.68, H 5.22, N 16.52

実施例2

7-クロル-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸(11) 1.50gに3-第三級ブトキシカルボニルアミノピロリジン2.00gおよびビリジン8mlを加えて60℃で30分加熱攪拌した後、溶媒を留去し、残渣にアルコールを加えて結晶化して濾取し、エタノール次いでエーテルで充分洗浄し、7-(3-第三級ブトキシカルボニルアミノ-1-ピロリジニル)体を得る。このものを精製することな

く、トリフルオロ酢酸10mlおよびアニソール200mgの混液に加えて室温下1時間攪拌した後溶媒を減圧留去し、残留物にメタノール-炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて中和し、析出している結晶を濾取し、エタノールで充分洗った後次いでエーテルで洗い乾燥する。得られた結晶を濃アンモニア水10mlに溶解し、活性炭100mgを加えて濾過し、濾液を加熱濃縮し、無色針状品の7-(3-アミノ-1-ピロリジニル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸90mg(融点243~248℃(分解))を得る。

NMR $\delta_{\text{DMSO-d}_6}$ ppm
 1.0~1.8 (4H, m, N-CH₂-CH₂-)
 7.96 (1H, d, J=14Hz, C₅-H)
 8.58 (1H, s, C₂-H)

元素分析値 C₁₆H₁₇FN₃O₂として
 計算値 C 57.82, H 5.15, N 16.86
 分析値 C 57.53, H 5.28, N 16.76

元素分析値 C₁₆H₁₆FN₃O₄・10H₂Oとして
 計算値 C 56.89, H 4.92, N 12.48
 分析値 C 57.06, H 4.78, N 12.46

実施例4

7-クロル-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸(II)100mgにN-メチルピペラジン150mg、ピリジン10mlを加え、60℃で1時間加熱攪拌する。反応後溶媒を減圧留去し、残渣をエタノール、次いでエーテルで充分洗浄し乾燥、得られた結晶をエタノール-アンモニア水の混液に溶解し、活性炭を加え濾過し、濾液を加熱濃縮して析出する結晶を濾取すると、1-シクロプロピル-6-フルオロ-7-(4-メチル-1-ピペラジニル)-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸100mgの淡黄色結晶を得る(融点244~245℃)。

NMR $\delta_{\text{DMSO-d}_6}$ ppm
 1.0~1.8 (4H, m, N-CH₂-CH₂-)

実施例5

7-クロル-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸(II)100mgに8-ヒドロキシピロリジン150mg、ピリジン10mlを加え、60℃、30分反応させた後、減圧にて溶媒を留去する。得られた残渣にエタノールを加えて結晶化させ、結晶を濾取、アルコール、次いでエーテルで充分洗い乾燥する。この結晶をエタノール-アンモニア水の混液に溶解し、活性炭処理し、濾過した母液を加熱濃縮し、析出品を濾取、乾燥し、95mgの1-シクロプロピル-6-フルオロ-7-(3-ヒドロキシ-1-ピロリジニル)-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸(融点>300℃)を得る。

NMR $\delta_{\text{DMSO-d}_6}$ ppm
 1.0~1.4 (4H, m, N-CH₂-CH₂-)
 7.95 (1H, d, J=14Hz, C₅-H)
 8.56 (1H, s, C₂-H)

8.06 (1H, d, J=14Hz, C₅-H)

2.24 (8H, s, CH₂-N-CH₂-)

元素分析値 C₁₇H₁₉FN₃O₄として
 計算値 C 58.95, H 5.52, N 16.18
 分析値 C 59.08, H 5.58, N 16.18

実施例6

7-クロル-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸(II)70mgにホモピペラジン150mg、ピリジン5mlを加え80℃1時間攪拌する。反応後溶媒を減圧留去し、残渣を少量の水、エタノール、エーテルで2回ずつ順次洗浄し乾燥する。得られた結晶をエタノール10mlに溶解し、濃アンモニアを過剰加えて溶解し、活性炭処理した後濾過し、得られた濾液を加熱濃縮し、析出品を濾取乾燥すると、1-シクロプロピル-6-フルオロ-7-(1-ホモピペラジニル)-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸70mg(融点246~247℃(分解))を得る。

特開昭 60-197686 (8)

る。

元素分析値 $C_{17}H_{19}FN_3O_2$ として

計算値 C 58.06, H 5.53, N 16.18

分析値 C 58.85, H 5.57, N 16.10

元素分析値 $C_{17}H_{19}FN_3O_2$ として

計算値 C 59.99, H 5.87, N 15.55

分析値 C 59.67, H 5.78, N 15.55

実施例 8

7-クロロ-1-シクロプロピル-6-フル
オロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-1,8-ナ
フチリジン-3-カルボン酸(II) 100 mgにN-
メチルホモピペラジン 150 mg, ピリジン 10
mlを加え, 60℃, 1時間攪拌する。冷後溶媒
を減圧留去し, 少量の水, エタノール-エーテ
ル(1:4), エーテルで2回ずつ順次洗浄し,
得られた淡黄色粉末を乾燥後, エタノール-ア
ンモニア水に溶解し, 活性炭処理した後濾過し,
濾液を加熱濃縮して得られる結晶を濾取, 乾燥。
1-シクロプロピル-6-フルオロ-7-(N-
メチル-1-ホモピペラジニル)-1,4-ジ
ヒドロ-4-オキソ-1,8-ナフチリジン-3
-カルボン酸 90 mg (融点 247~257℃
(分解, 不鮮明))を得る。